

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

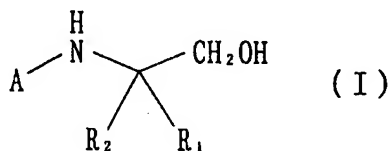
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



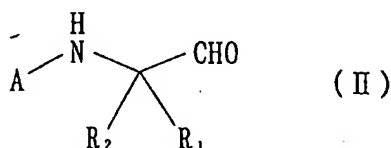
<b>(51) 国際特許分類7</b> C07C 231/12, 237/04, 269/06, 271/22, 311/19	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO00/24704</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 2000年5月4日(04.05.00)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP99/05810  <b>(22) 国際出願日</b> 1999年10月20日(20.10.99)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平10/302807 1998年10月23日(23.10.98) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号 Osaka, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 井上 淳(INOUE, Jun)(JP/JP) 〒654-0101 兵庫県神戸市須磨区白川字不計1番地の6 レイシャトレ須磨名谷603号 Hyogo, (JP) 境 祐輔(SAKAI, Yusuke)(JP/JP) 〒651-2111 兵庫県神戸市西区池上1丁目12番地の1 A-1006号 Hyogo, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)  <b>(81) 指定国</b> CA, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING PEPTIDYL ALDEHYDES</b>  <b>(54) 発明の名称</b> ペプチジルアルデヒドの製造法  <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"><div data-bbox="386 1283 748 1402"><p style="text-align: center;">( I )</p></div><div data-bbox="894 1283 1235 1402"><p style="text-align: center;">( II )</p></div></div> <b>(57) Abstract</b> A process for producing peptidyl aldehyde derivatives represented by general formula (I), wherein A represents amino acid-origin acyl; and R <sub>1</sub> and R <sub>2</sub> are different and one represents hydrogen while the other represents optionally substituted lower alkyl; characterized by oxidizing a peptidyl alcohol derivative represented by general formula (II), wherein each symbol is as defined above; with DMSO in the presence of diisopropylethylamine. By using this process, the formation of stereoisomers can be prevented or regulated.		

## (57)要約

本発明は、一般式 (I)



〔式中、Aはアミノ酸由来のアシル基を、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ は異なって、一方は水素原子、他方は置換されていてもよい低級アルキル基を表わす。〕で示されるペプチジルアルコール誘導体を、ジイソプロピルエチルアミンの存在下でDMSO酸化することを特徴とする、下記一般式 (II) 〔式中、各記号の定義は上記と同様である。〕で示されるペプチジルアルデヒド誘導体の製造法に関する。本発明によれば、立体異性体の生成を防止、または立体異性体の生成を抑制することができる。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア			TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CY	キプロス	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CZ	チェッコ	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
DE	ドイツ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DK	デンマーク	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
		KR	韓国	RO	ルーマニア		

## 明細書

## ペプチジルアルデヒドの製造法

## 技術分野

本発明は、立体異性体の生成がない、または立体異性体の生成が著しく抑制されたペプチジルアルデヒド誘導体の製造法に関する。

## 背景技術

ペプチジルアルデヒド誘導体は種々の生理活性を持ち、例えばタンパク分解酵素の一つであるシステインプロテアーゼの阻害剤などとして有用であることが判明してきた。

Streptomycesに属する菌の培養液からロイペプチンが単離されて以来、これまでに種々のロイペプチン類似体であるペプチド誘導体が合成されてきた（US 5 081 284、US 5 510 531、EP 5 203 336など）。ペプチジルアルデヒド誘導体は、システインプロテアーゼ活性を有する他の非ペプチド誘導体（例えばUS 5 554 767、US 5 843 992）、ペプチド非アルデヒド誘導体（例えばEP 8 029 09）などよりシステインプロテアーゼ阻害活性が高いことから、ペプチド誘導体のなかでも特にペプチジルアルデヒド誘導体の合成が活発に試みられている。

ペプチジルアルデヒド誘導体を合成する場合、化学的に不安定なアルデヒド基は最終工程で相当するペプチジルアルコールを酸化して合成されることとなる。これまで、その酸化反応には、例えばトリエチルアミンの存在下で行うスワン酸化や、パルク・デーリング法などが使用されていた。しかし、生成物であるペプチジルアルデヒド誘導体はその反応液中において、アルデヒドの $\alpha$ 炭素のエピメリ化が起こり（EP 5 725 47）、最終段階において精製（ジアステレオマーとの分離）に手間がかかるだけでなく、その収率も低いものであった。

ジアステレオマーとの分離を不要とするために、ペプチジルアルデヒド誘導体を合成する他の方法として、最終工程で、アミノ酸のカルボキシル基をN-アルキルオキシ-N-アルキルアミド基を持つ化合物とした後に、アルデヒド基に還

元する方法も知られている（EP 7 3 1 1 0 7）。しかし、この方法も、工程数を多くするばかりか、還元反応において無水の反応系を用いる必要があり簡便とはいえない。

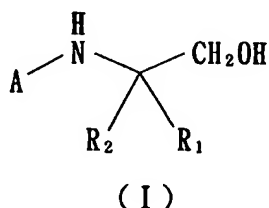
さらに、ペプチジルアセタールを酸で処理することによりアルデヒド基に変換する方法も知られている。しかし、この方法も、工程数を多くするばかりか、酸を用いる処理において副生物としてジケトピペラジン誘導体が生成されることがあり、最良の方法とはいえない。

#### 発明の開示

本発明の目的は、純度の高いペプチジルアルデヒド誘導体を収率良く得るために、簡便で、かつ立体異性体を生成しないかまたは立体異性体の生成が著しく抑制された、ペプチジルアルデヒド誘導体の製造法を開発することである。

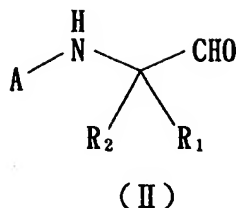
本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意研究を行った。その結果意外にも、活性化ジメチルスルホキシド（DMSO）酸化、特にパルク・デーリング法でアルデヒド誘導体の製造を行うとき、溶媒中に有機塩基としてジイソプロピルエチルアミンを用いると、立体異性体の生成を著しく抑制できることを見だし本発明を完成した。

すなわち、本発明は、下記一般式（I）



〔式中、Aはアミノ酸由来のアシル基を、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は異なって、一方は水素原子、他方は置換されていてもよい低級アルキル基を表わす。〕で示されるペプチジルアルコール誘導体〔以下、アルコール（I）ともいう〕を、ジイソプロピルエチルアミンの存在下で活性化DMSO酸化することを特徴とする、一般式（

I I)



〔式中、Aはアミノ酸由来のアシル基を、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は異なって、一方は水素原子、他方は置換されていてもよい低級アルキル基を表わす。〕で示されるペプチジルアルデヒド誘導体〔以下、アルデヒド（I I）ともいう〕の製造法に関する。本発明の製造法によれば、一般式（I I）に関して、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が結合する不斉炭素において立体異性体の生成がないか、または立体異性体の生成が著しく抑制される。

#### 発明の詳細な説明

一般式（I）および（I I）において、特に断らない限り、「低級アルキル基」は直鎖または分枝状の炭素数1～6のアルキルを、「アルコキシ基」は直鎖または分枝状の炭素数1～6のアルコキシを意味する。

上記一般式（I）および（I I）中、Aで示されるアシル基が導かれるアミノ酸とは、天然アミノ酸、非天然アミノ酸およびアミノ酸誘導体をいう。

天然アミノ酸としては、例えばグリシン、アラニン、セリン、システイン、ホモシステイン、シスチン、トレオニン、バリン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、リシン、オルニチン、ヒスチジン、アスパラギン、グルタミンなどが挙げられる。

非天然アミノ酸は、上記天然アミノ酸の側鎖を、例えば炭素数1～12の直鎖または分枝状アルキル基、炭素数3～8の環状アルキル基、アルコキシ基、アリール基（フェニル、ベンジル、ナフチル、アントリル、ベンズヒドリルなど）、単環式複素環残基（チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジルなど）、縮

合型複素環残基（インドリル、キノリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニルなど）、通常用いられる側鎖保護基（ベンジルオキシカルボニル、カルバミル、ベンジルなど）、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）、酸素原子、窒素原子などで化学的に修飾したもの、および上記天然アミノ酸から水素などの原子が脱離したものをいう。非天然アミノ酸を具体的に例示すると、例えばノルロイシン、フェニルグリシン、シクロヘキシルグリシン、4-チアゾリルアラニン、デヒドロアラニン、3-(3-ピリジル) アラニン、ベータ-(2-チエニル) セリン、S-メチルシステイン、S-ベンジルホモシステイン、O-ベンジルトレオニン、アルファメチルバリン、メチオニンスルホキシド、アルファメチルメチオニン、シクロロイシン、アロイソロイシン、6-ジアゾ-5-オキソノルロイシン、ビフェニルアラニン、3,5-ジブロモチロシン、5-tert-ブチルプロリン、3,4-デヒドロプロリン、4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルプロリン、4-メチルトリプトファン、5-メトキシトリプトファン、スレオ-ベータ-メチルアスパラギン酸、4-フルオログルタミン酸、デルタベンジルオキシカルボニルオルニチン、N-デルタカルバミルオルニチン、3-メチルヒスチジン、1-メチルヒスチジンなどが挙げられる。

上記天然アミノ酸および非天然アミノ酸はD体、L体のいずれでもあってもよい。

アミノ酸誘導体とは、上記した天然アミノ酸および非天然アミノ酸のN末端の水素原子が置換基で置換されたものおよびペプチドをいう。

当該置換基としては、例えば、炭素数1～12の直鎖または分枝状アルキル基、炭素数3～8の環状アルキル基、アルコキシ基、アリール基（フェニル、ベンジル、ナフチル、アントリル、ベンズヒドリルなど）、単環式複素環残基（チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジルなど）、縮合型複素環残基（インドリル、キノリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニルなど）、通常用いられるN保護基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アシル基等が挙げられる。

通常用いられるN保護基としては例えばベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルが挙げられる。アルキルスルホニル基におけるアルキル部分は低級アルキル基をいう。アリールスルホニル基におけるアリール部分としては、例えば低級アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子（塩素原子、フッ素原子、臭素原子など）、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、トリフルオロメチル基などで置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基およびペンタフェニル基、インデニル基、アズレニル基などが挙げられる。アシル基としては、例えばアセチル基、ベンゾイル基などが挙げられる。

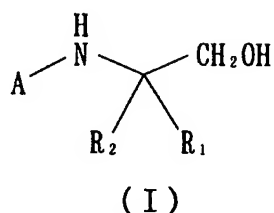
本明細書中で、アミノ酸誘導体に包含されるペプチドとは、上記した天然アミノ酸および／または非天然アミノ酸が適宜2から4個結合したペプチドをいう。さらにこれらペプチドのN末端の水素原子が、上述のアミノ酸誘導体の場合と同様に、上記の置換基で置換されたものも、該アミノ酸誘導体に含まれる。

上記一般式（I）および（II）中、R<sub>1</sub>またはR<sub>2</sub>で表される置換されてもよい低級アルキル基の置換基としては、アリール基および芳香族複素環残基が挙げられる。該アリール基としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどである。該芳香族複素環残基としては、酸素、窒素および／または硫黄原子を含有する単環式複素環残基および縮合型複素環残基がある。単環式複素環残基としては、例えばピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ビリジルなどが挙げられ、縮合型複素環残基としては、例えばインドリル、キノリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、インダゾリル、キナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニルなどが挙げられる。

R<sub>1</sub>またはR<sub>2</sub>で示される置換されていてもよい低級アルキル基の具体例としては、イソブチル、ベンジル、シクロヘキシルメチル、インドール-3-イルメチルなどである。

本明細書中において、立体異性体とは、光学異性体およびジアステレオマーを含む。

本発明のペプチジルアルデヒド誘導体の製造法は、まず一般式 (I)



〔式中、Aはアミノ酸由来のアシル基を、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ は異なって、一方は水素原子、他方は置換されていてもよい低級アルキル基を表わす。〕で示されるペプチジルアルコール誘導体を、DMSO単独、あるいはDMSOと酸化反応を阻害しない溶媒（例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、ベンゼン、エーテルなど）の混合溶媒に溶解し、上記アルコール (I) 1モルに対し通常1～10倍モル、好ましくは3～6倍モルのジイソプロピルエチルアミンを添加する。

上記におけるDMSOの使用量は、アルコール (I) 1gに対し1～100mlの量、好ましくは5～20mlの量である。

本発明の方法では、DMSOを用いることが必要であるが、DMSOに上述の酸化反応を阻害しない溶媒を加えた混合溶媒を用いてもよい。混合溶媒中の酸化反応を阻害しない溶媒の量は、一般式 (I) で示されるペプチジルアルコール誘導体が混合溶媒中で析出せず、溶解している限り特に制限はないが、例えば、DMSO 1体積に対して100倍体積までの量、好ましくは5倍体積までの量をDMSOと混合して使用することができる。また、酸化反応を阻害しない溶媒を2種以上混合して用いてもよく、それぞれの溶媒について前述したDMSOに対する体積の範囲内で加えればよい。

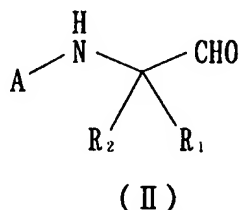
使用する溶媒の全体量は、反応混合物が容易に攪拌できる量であればよく、例えば、アルコール (I) 1gに対し1～1000mlの量、好ましくは1～300mlの量、より好ましくは5～50mlの量を用いる。

ジイソプロピルエチルアミンを添加する時の温度は、 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ であり、



好ましくは0～30℃である。

次いで活性化剤を加え、DMSOを活性化して酸化反応を行うと、一般式（I）



〔式中、A、R<sub>1</sub> およびR<sub>2</sub> の定義は前記と同様である。〕で示されるペプチジルアルデヒド誘導体が生成され、この生成物に関して、R<sub>1</sub> 及びR<sub>2</sub> が結合する不斉炭素における立体異性体の生成がないか、または立体異性体の生成が著しく抑制される。従って、アルコール（I）と比較して、R<sub>1</sub> 及びR<sub>2</sub> が結合する不斉炭素における立体配置が反転していない目的のペプチジルアルデヒド誘導体を高い純度で製造することができる。

上記DMSOの活性化剤としては、例えば三酸化硫黄ピリジン錯体、オキサリルクロリド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、無水酢酸などが有利に使用でき、特に三酸化硫黄ピリジン錯体が好適である。

活性化剤は、アルコール（I）1モルに対して1～20倍モル、好ましくは2～10倍モル使用される。例えば、三酸化硫黄ピリジン錯体の場合、アルコール（I）1モルに対して3～6倍モルを使用する。

活性化剤は、活性化剤1gに対して1～20mlの量の溶媒（例えば、DMSO、ジクロロメタン、ベンゼン、エーテル等）に溶解または懸濁させて、攪拌下に反応混合物に加えることが好ましい。活性化剤を加える時の温度は、-20～50℃、好ましくは0～30℃である。

活性化剤を加えた後の反応温度は特に限定されないが、通常は、冷却下、室温または加温下に行われる。

反応時間は、10分間～24時間であり、好ましくは30分間～5時間である。

反応の終了は、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等通常用いられる分析方法によって確認することができる。

反応終了後、カラムクロマトグラフィー、HPLC、再結晶の操作等の通常用いられる精製方法により、ペプチジルアルデヒド誘導体を単離、精製することができる。

反応終了後の反応混合物を適切な有機溶媒（例えば、酢酸エチル）で抽出し、通常の方法で水洗後、乾燥して得られた粗精製の反応生成物をHPLCを用いて分析すると、アルコール（I）の立体配置と比較して、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が結合する不斉炭素における立体配置が反転したアルデヒド（II）のピークがほとんど認められないことから、立体異性体を生成することなく反応が完了したこと、または立体異性体の生成が著しく抑制されながら反応が完了したことが確認できる。

尚、Aで表される基が不斉炭素を有さない場合は、光学活性カラムを用いたHPLC等を用いて分析を行うことによって、上記と同様に、光学異性体の生成がないこと、または光学異性体の生成が著しく抑制されたことを確認することができる。必要に応じて、光学活性カラムを用いたHPLC等を使用して精製することによって、光学異性体を分離して、目的とする立体配置のペプチジルアルデヒド誘導体を純物質として得ることも出来る。

本発明の製造法に従えば、一般式（I）で示されるペプチジルアルコール誘導体と比較して立体配置が反転していない目的のペプチジルアルデヒド誘導体が、生成したアルデヒド全体量に対して占める割合は、95%以上、好ましくは97%以上、より好ましくは99%以上にまで高められる。

式（I）で示されるペプチジルアルコール誘導体は、有機合成化学の分野、特にペプチド合成化学の分野において慣用の方法により製造することができる。具体的には、例えば、特開平10-147564号公報に記載の方法またはこれに準ずる方法を用いて製造することができる。

#### 実施例

本発明を以下の実施例および参考例に従いさらに詳細に説明するが、本発明は

これらにより何ら限定されるものではない。

#### 実施例 1

N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリル-L-フェニルアラニナール

N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリル-L-フェニルアラニノール (9.9 g) を DMSO 100 ml とジクロロメタン 60 ml に溶解しジイソプロピルエチルアミン (13.3 g) を加えた。この溶液に氷冷下、攪拌しながら三酸化硫黄ピリジン錯体 (16.4 g) の DMSO 溶液 63 ml を加え、さらに室温に戻した後 30 分間攪拌した。

反応終了後、酢酸エチル 400 ml を加え、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去して、白色固体を得た。さらにヘキサン-酢酸エチル混液で洗浄し、N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリル-L-フェニルアラニナール 6.2 g (収率 62.4%) を白色結晶として得た。

HPLC 純度 (100.0%)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.79 (6H, dd,  $J = 6.7, 2.6$  Hz), 1.81-1.95 (1H, m), 2.77 (1H, dd,  $J = 14.5, 9.3$  Hz), 3.14 (1H, dd,  $J = 14.0, 4.6$  Hz), 3.28 (1H, s), 3.76 (1H, dd,  $J = 9.2, 6.6$  Hz), 4.28-4.35 (1H, m), 5.02 (2H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.15-7.41 (11H, m), 8.38 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 9.44 (1H, s).

MP: 132.5 - 133.6 °C

Anal. ( $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ ) 計算値 C:69.09%, H:6.85%, N:7.32%

実測値 C:68.86%, H:6.86%, N:7.20%

#### 実施例 2

N-フルオロベンゼンスルホニル-L-バリル-L-ロイシナール

N-フルオロベンゼンスルホニル-L-バリル-L-ロイシノール (5.0 g) を DMSO 50 ml とジクロロメタン 30 ml に溶解しジイソプロピルエチルアミン (6.9 g) を加えた。ここへ氷冷下、攪拌しながら三酸化硫黄ピリジン

錯体 (8.5 g) の DMSO 溶液 36 ml を加え、さらに室温に戻した後 30 分攪拌した。反応終了後、酢酸エチル 200 ml を加え、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水した。酢酸エチルを減圧留去して、白色固体を得た。酢酸エチルから再結晶して N-フルオロベンゼンスルホニル-L-バリル-L-ロイシナール 2.84 g (収率 57.1%) を白色結晶として得た。

HPLC 純度 (99.8%)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.71 (3H, d,  $J = 6.1$  Hz), 0.79-0.86 (9H, m), 1.14-1.41 (3H, m), 1.81-1.97 (1H, m), 3.58 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz), 3.78-3.85 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 7.94 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz), 9.12 (1H, s).

MP: 156.5 – 157.3 °C.

Anal. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ ) 計算値 C:54.82%, H:6.76%, N:7.52%

実測値 C:54.67%, H:6.78%, N:7.51%

#### 参考例 1

N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリル-L-フェニルアラニナール

N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリル-L-フェニルアラニノール (1.0 g) を DMSO 6 ml とジクロロメタン 10 ml に溶解しトリエチルアミン (1.6 g) を加えた。この溶液を氷冷下、攪拌しながら三酸化硫黄ピリジン錯体 (2.4 g) の DMSO 溶液 6 ml を加え、さらに室温に戻した後 30 分間攪拌した。

反応終了後、酢酸エチル 100 ml を加え、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧留去して、白色固体を得た。さらにヘキサン-酢酸エチル混液で洗浄し、N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリル-L-フェニルアラニナール 0.25 g (収率 25%) を白色結晶として得た。

HPLC 純度 (86%)

## 参考例 2

N-フルオロベンゼンスルホニル-L-バリル-L-ロイシナールの立体化学的安定性の比較試験

## (試験方法)

以下の反応液 1, 2 を室温にて攪拌下、経時的に反応液を採取してN-フルオロベンゼンスルホニル-L-バリル-L-ロイシナールとN-フルオロベンゼンスルホニル-L-バリル-D-ロイシナールをHPLCで測定した。

反応液 1 : N-フルオロベンゼンスルホニル-L-バリル-L-ロイシナール (0.10 g) をDMSO 1 ml とジクロロメタン 1 ml に溶解しジイソプロピルエチルアミン (0.64 g) を加えた。

反応液 2 : N-フルオロベンゼンスルホニル-L-バリル-L-ロイシナール (0.10 g) をDMSO 1 ml とジクロロメタン 1 ml に溶解しトリエチルアミン (0.5 g) を加えた。

HPLCの条件:

HPLC システム (LC-7A, 島津製作所)

カラム: YMC Pack ODS-A packed column (カラム長250 mm、内径 4.6 mm、YMC社製)。

移動相: アセトニトリル: 精製水: トリフルオロ酢酸 (40: 60: 0.1)

ポンプ流量: 1.0 mL min<sup>-1</sup>。

検知器: UV 検出器 (SPD-10A, 島津製作所、測定波長 250 nm)。

## (試験結果)

反応液中のN-フルオロベンゼンスルホニル-L-バリル-L-ロイシナールとN-フルオロベンゼンスルホニル-L-バリル-D-ロイシナールの比を表1に示した。(表中の値は、HPLC分析による面積百分率から求めた値である。)  
) ジイソプロピルエチルアミン共存下では、N-フルオロベンゼンスルホニル-L-バリル-D-ロイシナールの生成はほとんど認められず立体化学的に安定であることが分かった。一方、トリエチルアミン存在下では、N-フルオロベンゼ

ンスルホニル-L-バリル-L-ロイシナールがN-フルオロベンゼンスルホニル-L-バリル-D-ロイシナールに変化し、エビメリ化することが分かった。

表 1

	L体*とD体**との比			
	開始時	30分	1時間	2時間
反応液 1	100 : 0	99 : 1	99 : 1	99 : 1
反応液 2	100 : 0	73 : 27	67 : 33	64 : 36

\* : N-フルオロベンゼンスルホニル-L-バリル-L-ロイシナール  
 \*\* : N-フルオロベンゼンスルホニル-L-バリル-D-ロイシナール

以上の試験は、ペプチジルアルデヒド誘導体はジイソプロピルエチルアミン存在下では立体化学的に安定であることを示している。従って、ペプチジルアルデヒド誘導体を製造する場合に、ペプチジルアルコール誘導体をジイソプロピルエチルアミンの存在下で活性化DMSO酸化すると、立体異性体を生成することなく、または立体異性体の生成を抑制し、目的のペプチジルアルデヒド誘導体を製造することができることが分かる。

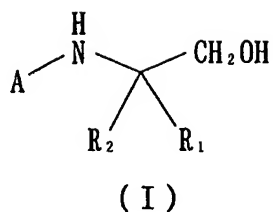
#### 産業上の利用可能性

本発明の製造法によれば、一般式 (I) で示される化合物の酸化過程において、反応液中でペプチジルアルデヒド誘導体の立体異性体の生成が著しく抑制または防止され、立体化学的に純度の高い目的化合物を収率良く得ることができる。

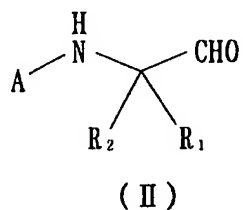
本出願は日本で出願された平成10年特許願第302807号を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



[式中、Aはアミノ酸由来のアシル基を、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ は異なって、一方は水素原子、他方は置換されていてもよい低級アルキル基を表わす。]で示されるペプチジルアルコール誘導体を、ジイソプロピルエチルアミンの存在下で活性化ジメチルスルホキシド酸化することを特徴とする、一般式 (I I)



[式中、Aはアミノ酸由来のアシル基を、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ は異なって、一方は水素原子、他方は置換されていてもよい低級アルキル基を表わす。]で示されるペプチジルアルデヒド誘導体の製造法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05810

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C231/12, 237/04, 269/06, 271/22, 311/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C231/12, 237/04, 269/06, 271/22, 311/19

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 393457, A1 (SUNTORY LIMITED), 24 October, 1990 (24.10.90) & JP, 2-268145, A & US, 5081284, A & US, 5510531, A	1
A	WO, 92/14696, A2 (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY), 03 September, 1992 (03.09.92) & JP, 6-506921, A & EP, 572547, A1	1
A	EP, 731107, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 11 September, 1996 (11.09.96) & JP, 8-283221, A & CA, 2169335, A	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
05 January, 2000 (05.01.00)Date of mailing of the international search report  
18 January, 2000 (18.01.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/05810

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C231/12, 237/04, 269/06, 271/22, 311/19

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C231/12, 237/04, 269/06, 271/22, 311/19

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 393457, A1 (SUNTORY LIMITED) 24. Oct. 1990 (24. 10. 90) &JP, 2-268145, A &US, 5081284, A &US, 5510531, A	1
A	WO, 92/14696, A2 (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 3. Sept. 1992 (03. 09. 92) &JP, 6-506921, A &EP, 572547, A1	1
A	EP, 731107, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 11. Sept. 1996 (11. 09. 96) &JP, 8-283221, A &CA, 2169335, A	1

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 01. 00

国際調査報告の発送日

18.01.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

爾見 武志

4H

9547

電話番号 03-3581-1101 内線 3443